

令和元年5月21日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10502

研究課題名(和文) 消化管癌における免疫チェックポイント阻害剤の分子機序解明とがん免疫複合療法の開発

研究課題名(英文) Elucidation of molecular mechanisms of and development of combined therapy with immune checkpoint inhibitors for digestive tract cancer

研究代表者

佐伯 浩司 (SAEKI, hiroschi)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：80325448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：【対象】2004-2016年に当科で根治切除を行った食道扁平上皮癌のうち、術前無治療群(NT群)170例と術前化学療法群(NAC群)71例【方法】傾向スコアを用いて背景因子を調整したNT群及びNAC群、各65例ずつを対象に、両群の切除標本を用いてPD-L1、PD-L2、CD8及びCD68(マクロファージ細胞表面マーカー)の免疫組織化学染色を行い、発現を評価・解析した。【結果】NAC後の食道扁平上皮癌では、腫瘍細胞と免疫細胞におけるPD-L1発現は亢進しており、一方で腫瘍のPD-L2発現は低下していた。またCD8リンパ球数は減少していたが、マクロファージ数は増加していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント関連分子のPD-L1は、腫瘍細胞のみならず、マクロファージを含む免疫細胞でも発現しており、それらのPD-L1発現は、化学療法などで修飾を受ける可能性が複数の癌種で報告されている。本研究の結果、NAC後の食道扁平上皮癌では、腫瘍細胞と免疫細胞におけるPD-L1発現は亢進しており、一方で腫瘍のPD-L2発現は低下していた。またCD8リンパ球数は減少していたが、マクロファージ数は増加していた。今後NAC後の免疫細胞におけるPD-L1発現増加とマクロファージ増加の関連の検討を進めていくことで、食道扁平上皮癌に対する新規治療戦略の開発が期待できる。

研究成果の概要(英文)：170 patients without neoadjuvant therapy and 71 patients with neoadjuvant chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma, who underwent curative esophagectomy, were included in present study. Compared with the patients without neoadjuvant chemotherapy, PD-L1 expression in those with neoadjuvant chemotherapy was significantly higher on both tumor and interstitial cells ($p<0.01$ and $p<0.05$, respectively). CD68-positive cells were also recognized more in the microenvironment of neoadjuvant chemotherapy group than in that of no neoadjuvant therapy group ($p<0.05$). It was revealed that CD68-positive cells significantly correlated with PD-L1 expression on tumor cells in the patients with neoadjuvant chemotherapy ($p<0.01$). On the other hand, the correlation wasn't recognized in the group without neoadjuvant chemotherapy ($p=0.22$). The differences about HLA class I expression was not recognized and CD8 positive cells were fewer in neoadjuvant chemotherapy group.

研究分野：消化管外科

キーワード：食道扁平上皮癌 集学的治療 免疫チェックポイント阻害剤

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍に対する抗腫瘍免疫応答、中でも抗原特異的T細胞性免疫は、腫瘍の発生抑制(Dunn GP, et al. Immunity 2004;137)及び臨床的に検出不可能な病巣を含む広汎な転移巣(細胞)並びに局所再発を抑制することが可能で、個体の能動的治癒力による悪性腫瘍の根絶に威力を発揮する。腫瘍免疫応答を利用した治療法は個体の能動的治癒力による悪性腫瘍の根絶に威力を発揮することが期待され、その集学的治療への参画が患者予後の改善に寄与すると考えられてきた。2012年に報告された免疫チェックポイント阻害剤の臨床効果により、その集学的療法への参画が現実味を帯びてきた中、現行の集学的治療との交互作用について、研究情報の収集が緊急的課題と考えられる。動物実験によって、抗腫瘍免疫応答は癌集学的治療の治療効果に関与することが示唆されている。しかし、多岐にわたる腫瘍内浸潤リンパ球の種類と腫瘍独自の腫瘍内環境の違いにより、未だ、臨床病理学的因子及び予後との相関は不確定なままで、また、各癌種における標準的治療法とチェックポイント阻害剤の併用効果に関する知見は基礎的研究においてもほとんどない。このような背景の中、研究計画で述べる予備実験で、化学療法及び抗PD-1抗体の併用療法は、相乗的に抗腫瘍効果を示し、抗PD-1抗体の効果はT細胞依存性であることが判明した。よって、現行の放射線化学療法や分子標的薬で効果が得られなかった臨床症例でも、免疫チェックポイント阻害剤の併用により、その適応拡大が期待されること、あるいは逆に免疫チェックポイント阻害剤の効果のない症例でも、標準療法との併用にて抗腫瘍効果が得られる可能性があり、患者の予後改善に寄与できるものと考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、免疫チェックポイントに関する研究及び化学療法と免疫チェックポイント阻害剤の相乗効果についての予備研究の知見を進展させ、マウス皮下接種モデル及び各症例の生体内癌免疫応答再構築 in vivo モデルによって、チェックポイント阻害剤の抗腫瘍効果の詳細な分子機序解明を基盤として、奏功性の高い癌集学的療法と免疫チェックポイント阻害剤の併用療法(がん免疫複合療法と命名)を開発し、その抗腫瘍効果並びに各治療法と自然発生的免疫応答の交互作用を時空間的に解析、今後の臨床研究施行のための十分なエビデンスを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

1)免疫組織化学染色法を用いて腫瘍浸潤部と腫瘍内部でPD-L1・CD8・CD68/CD163陽性細胞を評価した。PD-L1は腫瘍細胞と免疫系細胞に分けて評価した。腫瘍細胞に発現を認める場合をPD-L1(T)+、免疫系細胞に発現を認める場合をPD-L1(I)+と評価した。腫瘍細胞、CD68陽性細胞におけるPD-L1の発現を蛍光免疫染色で評価した。

2)2004-2016年に当科で根治切除を行った食道扁平上皮癌314例(術前無治療群(NT群)170例、術前化学療法群(NAC群)71例、術前化学放射線療法73例)のうち、傾向スコアを用いて背景因子を調整したNT群及びNAC群、各65例ずつを対象とした。両群の切除標本を用いてPD-L1/L2, HLA classI, CD8, CD68(マクロファージ細胞表面マーカー)の免疫組織化学染色を行い、発現を評価・解析した。検定にはWilcoxon検定を用いた。

4. 研究成果

1)MSI-H症例でPD-L1(T)+を36%、PD-L1(I)+を72%、MSS症例でPD-L1(T)+を5%、PD-L1(I)+を27%に認めた。MSI-H症例では、MSI-H症例では、PD-L1(T)は低分化腺癌、リンパ管侵襲、脈管侵襲と相関を認めた($P<0.05$)。また、PD-L1(I)はpStage / 、budding grade2/3と相関を認めた($P<0.05$)。免疫系細胞にPD-L1の発現を認める症例がStageIII/IVよりStageI/IIで多く、Budding gradeとも相関を認めた($P=0.017$, $P=0.043$)。MSI-H症例では、腫瘍内部に比較して腫瘍先進部の免疫系細胞に多くPD-L1が発現していた($P<0.005$)。CD8・CD68陽性細胞も腫瘍先進部に多数浸潤していた($P<0.001$, $P<0.001$)。蛍光免疫染色では、MSI-H症例の腫瘍先進部にPD-L1発現を認め、その多くがCD68/CD163陽性のM2マクロファージであった。

2)癌細胞におけるPD-L1の陽性率は、NT群($2.71 \pm 6.84\%$)(mean \pm SD、以下同様)に比較して、NAC群($9.91 \pm 20.16\%$)で高い傾向を認めた($p=0.07$)。一方、免疫細胞も含めたPD-L1陽性率は、NT群($6.17 \pm 12.41\%$)に対し、NAC群($9.76 \pm 13.22\%$)で有意に高かった($p<0.01$)。腫瘍細胞におけるPD-L2発現は、NT群(0.68 ± 1.35)に対し、NAC群(0.20 ± 0.71)で有意に低値であった($p=0.02$)。腫瘍微小環境におけるCD8陽性細胞数は、NT群($106.18 \pm 6.44/HPF$)に比較してNAC群($85.64 \pm 6.40/HPF$)で有意に低値であった($p<0.01$)が、CD68陽性細胞数は、NT群($46.50 \pm 27.47/HPF$)に比較してNAC群($55.48 \pm 25.48/HPF$)で有意に高値であった($p=0.03$)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 14件)

Re-evaluation of HER2 status in patients with HER2-positive advanced or recurrent gastric cancer refractory to trastuzumab (KSCC1604).

(Eur J Cancer. 2018 105:41-9)

Saeki H, Oki E, Kashiwada T, Arigami T, Makiyama A, Iwatsuki M, Narita Y, Satake H, Matsuda Y, Sonoda H, Shimokawa M, Maehara Y; Kyushu Study Group of Clinical Cancer.

"Energy-less technique" with mini-clips for recurrent laryngeal nerve lymph node dissection in

prone thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer.

(Am J Surg. 2017 216:1212-4)

Saeki H, Nakashima Y, Hirose K, Sasaki S, Jogo T, Taniguchi D, Edahiro K, Korehisa S, Kudou K, Nakanishi R, Kubo N, Ando K, Kabashima A, Oki E, Maehara Y:

Study protocol of a phase II clinical trial (KSCC1501A) examining oxaliplatin+S-1 for treatment of HER2-negative advanced/recurrent gastric cancer previously untreated with chemotherapy.

(BMC Cancer. 2018 18:57)

Saeki H, Emi Y, Oki E, Tokunaga S, Kakeji Y, Akagi Y, Baba H, Baba E, Maehara Y:

Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with cT3/nearly T4 esophageal cancer -Is sarcopenia correlated with postoperative complications and prognosis?

(World J Surg. 2018 42:2894-901)

Saeki H, Nakashima Y, Kudou K, Sasaki S, Jogo T, Hirose K, Edahiro K, Korehisa S, Taniguchi D, Nakanishi R, Kubo N, Ando K, Kabashima A, Oki E, Maehara Y:

Prognostic significance of postoperative complications after curative resection for patients with esophageal squamous cell carcinoma.

(Ann Surg. 2017 Mar;265(3):527-33)

Saeki H, Tsutsumi S, Tajiri H, Yukaya T, Tsutsumi R, Nishimura S, Nakaji Y, Kudou K, Akiyama S, Kasagi Y, Nakanishi R, Nakashima Y, Sugiyama M, Ohgaki K, Sonoda H, Oki E, Maehara Y:

Clinicopathological features of cervical esophageal cancer: retrospective analysis of 63 consecutive patients who underwent surgical resection.

(Ann Surg. 2017 Jan;265(1):130-136)

Saeki H, Tsutsumi S, Yukaya T, Tajiri H, Tsutsumi R, Nishimura S, Nakaji Y, Kudou K, Akiyama S, Kasagi Y, Nakashima Y, Sugiyama M, Sonoda H, Ohgaki K, Oki E, Yasumatsu R, Nakashima T, Morita M, Maehara Y:

食道・胃の鏡視下手術:胸腔鏡下食道亜全摘術

(消化器外科 41:538-45, 2018)

佐伯浩司、中島 雄一郎、沖 英次、前原喜彦:

消化器外科疾患ファイル 食道がん

(消化器外科 NURSING 23:66-7, 2018)

佐伯浩司、中島 雄一郎、沖 英次、前原喜彦:

消化器外科疾患ファイル 食道裂孔ヘルニア

(消化器外科 NURSING 23:62-3, 2018)

佐伯浩司、中島 雄一郎、沖 英次、前原喜彦:

消化器外科疾患ファイル 胃食道逆流症

(消化器外科 NURSING 23:66-7, 2018)

佐伯浩司、中島 雄一郎、沖 英次、前原喜彦:

外科医が知っておきたい化学放射線療法・癌免疫療法 胃癌

(消化器外科 41:1507-17, 2018)

佐伯浩司、中島 雄一郎、胡 慶江、津田康雄、安藤幸滋、沖 英次:

食道良性疾患

(BED-SIDE MEMO surgery 2018:1-10, 2018)

佐伯浩司:

胃癌 SOX/CapeOX + トラスツズマブ

(食道がん 化学療法レジメンブック 第4版:51-4, 2018)

佐伯浩司、沖 英次:

食道憩室切除術

(5年でマスター 消化器外科標準手術 改訂第2版:90-6, 2018)

佐伯浩司、中島 雄一郎、沖 英次:

[学会発表] (計 12件)

第14回日本消化管学会総会学術集会

(2018年2月10日、東京)

ビデオフォーラム

食道癌に対する鏡視下食道切除再建術における合併症低減に向けた取り組み

佐伯浩司、中島 雄一郎、春田泰宏、藤本禎明、松岡弘也、家守智大、川副徹郎、廣瀬皓介、佐々木駿、城後友望子、是久翔太郎、谷口大介、枝廣圭太郎、工藤健介、中西良太、久保信英、安藤幸滋、沖 英次、前原喜彦

第90回日本胃癌学会総会

(2018年3月9日、横浜)

一般演題(ポスター)

残胃癌に対する手術成績の検討

佐伯浩司、沖 英次、中司 悠、佐々木駿、城後友望子、廣瀬皓介、枝廣圭太郎、是久翔太郎、谷口大介、工藤健介、中西良太、久保信英、中島 雄一郎、安藤幸滋、前原喜彦

第118回日本外科学会定期学術集会

(2018年4月7日、東京)

シンポジウム

多施設共同観察研究による食道扁平上皮癌術前治療における効果予測分子バイオマーカーの同定(KSCC1307)

佐伯浩司、中司 悠、城後友望子、藤原美奈子、徳永章二、馬場祥史、中村 哲、岩田直樹、江頭明典、田中善宏、工藤健介、中西良太、久保信英、安藤幸滋、中島 雄一郎、沖 英次、森田 勝、江見泰徳、掛地吉弘、馬場秀夫、前原喜彦

日本蛍光ガイド手術研究会 第1回学術集会

(2018年4月7日、東京)

一般演題(口演)

食道再建術におけるICG蛍光法による胃管血流定量法と血流評価に基づく三角吻合・大網被覆法の有用性

佐伯浩司、由茅隆文、中島 雄一郎、工藤健介、中西良太、久保信英、安藤幸滋、沖 英次、前原喜彦

第72回手術手技研究会

(2018年5月11日、徳島)

一般演題(口演)

食道癌鏡視下手術における上縦隔郭清手技の工夫 - 反回神経麻痺を防ぐための“Two-less technique”

佐伯浩司、中島 雄一郎、谷口大介、是久翔太郎、枝廣圭太郎、中西良太、久保信英、安藤幸滋、沖 英次、前原喜彦

第72回日本食道学会学術集会

(2018年6月28日、宇都宮)

一般演題(ポスター)

cStageIV 胸部食道癌に対するコンバージョン手術の治療成績

佐伯浩司、谷口大介、枝廣圭太郎、是久翔太郎、中西良太、久保信英、安藤幸滋、中島 雄一郎、沖 英次、前原喜彦

第73回日本消化器外科学会総会

(2018年7月11日、鹿児島)

シンポジウム

個別化治療をめざした食道癌術前治療における効果予測分子バイオマーカーの大規模多施設研究(KSCC1307)

佐伯浩司、中島 雄一郎、田尻裕匡、工藤健介、堤 亮介、中西良太、藏重淳二、杉山 雅彦、沖 英次、前原喜彦

16th World Congress, International Society for Diseases of the Esophagus

(September 17, 2018, Vienna)

Poster session

“Energy-less technique” with mini-clips for recurrent laryngeal nerve lymph node dissection in prone thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer

Hiroshi Saeki, Yuichiro Nakashima, Nobuhide Kubo, Kosuke Hirose, Shun Sasaki, Tomoko Jogo, Daisuke Taniguchi, Keitaro Eda, Shotaro Korehisa, Ryota Nakanishi, Koji Ando, Eiji Oki, Yoshihiko Maehara

第 71 回日本胸部外科学会定期学術集会

(2018 年 10 月 5 日、東京)

パネルディスカッション

食道再建術におけるリアルタイム臓器血流評価法の開発とその臨床成績

佐伯浩司、中島 雄一郎、春田泰宏、藤本禎明、松岡弘也、家守智大、川副徹郎、廣瀬皓介、佐々木駿、城後友望子、胡 慶江、津田康雄、安藤幸滋、沖 英次、木村光一、工藤健介、池田哲夫、前原喜彦

第 26 回日本消化器関連学会週間(JDDW 2018)

(2018 年 11 月 2 日、神戸)

統合プログラム

高感度組織酸素代謝定量イメージング技術の食道再建術への応用

佐伯浩司、池田哲夫、前原喜彦

第 70 回日本気管食道科学会

(2018 年 11 月 9 日、東京)

一般演題(口演)

食道癌に対する咽頭喉頭食道全摘術における開胸操作と胸腔鏡操作の比較検討

佐伯浩司、中島 雄一郎、廣瀬皓介、佐々木駿、城後友望子、胡 慶江、久松雄一、津田康雄、安藤幸滋、沖 英次、安松隆治、門田英輝

第 31 回日本内視鏡外科学会総会

(2018 年 12 月 7 日、福岡)

一般演題(口演)

lymphatic chain を意識した食道癌に対する左頸胸境界部リンパ節郭清

佐伯浩司、中島 雄一郎、栗山直剛、春田泰宏、藤本禎明、廣瀬皓介、津田康雄、久松雄一、安藤幸滋、沖 英次

{図書}(計 0 件)

{産業財産権}

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

{その他}

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:北尾 洋之

ローマ字氏名:KITAO, hiroyuki

所属研究機関名:九州大学

部局名:薬学研究院

職名:教授

研究者番号(8 桁):30368617

研究分担者氏名: 沖 英次
ローマ字氏名: OKI, eiji
所属研究機関名: 九州大学
部局名: 大学病院
職名: 講師
研究者番号(8桁): 70380392

研究分担者氏名: 中島 雄一郎
ローマ字氏名: NAKASHIMA, yuichiro
所属研究機関名: 九州大学
部局名: 医学研究院
職名: 助教
研究者番号(8桁): 40733564

研究分担者氏名: 杉山 雅彦
ローマ字氏名: SUGIYAMA, masahiko
所属研究機関名: 九州大学
部局名: その他部局等
職名: 消化管外科医師
研究者番号(8桁): 40751079

(2)研究協力者
研究協力者氏名:
ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。